

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten

Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände

(ISO 10993-7 : 1995)

Deutsche Fassung EN ISO 10993-7 : 1995

DIN**EN ISO 10993-7**

ICS 11.060.10; 11.080; 11.120.20

Deskriptoren: Medizinprodukt, Ethylenoxid, Sterilisation, Rückstand, biologische Beurteilung

Biological evaluation of medical devices –

Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals (ISO 10993-7 : 1995);

German version EN ISO 10993-7 : 1995

Evaluation biologique des dispositifs médicaux –

Partie 7: Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (ISO 10993-7 : 1995);

Version allemande EN ISO 10993-7 : 1995

Die Europäische Norm EN ISO 10993-7 : 1995 hat den Status einer Deutschen Norm.**Nationales Vorwort**

Diese Europäische Norm wurde vom CEN/TC 206 "Bioverträglichkeit von medizinischen und zahnmedizinischen Werkstoffen und Produkten" aus der Arbeit des ISO/TC 194 "Biologische Beurteilung von Medizinprodukten" der International Organization for Standardization (ISO) übernommen.

Im DIN Deutsches Institut für Normung e.V. ist im Normenausschuß Feinmechanik und Optik hierfür der AA "Biologische Prüfung von medizinischen und zahnmedizinischen Werkstoffen und Produkten" zuständig.

Für die im Abschnitt 2 zitierten Internationalen Normen wird im folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 10993-1 siehe DIN EN 30993-1

ISO 10993-3 siehe DIN EN 30993-3

Nationaler Anhang NA (informativ)**Literaturhinweise**

DIN EN 30993-1 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 1: Anleitung für die Auswahl von Prüfungen (ISO 10993-1 : 1992); Deutsche Fassung EN 30993-1 : 1994

DIN EN 30993-3 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 3: Prüfungen auf Gentoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität (ISO 10993-3 : 1992); Deutsche Fassung EN 30993-3 : 1994

Fortsetzung 33 Seiten EN

Normenausschuß Feinmechanik und Optik (NAFuO) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.

Documents

ICS 11.020.00

Deskriptoren: Medizinische Ausrüstung, chirurgische Ausrüstung, chirurgische Instrumente, chirurgische Implantate, zahnärztliche Ausrüstung, zahnärztliche Instrumente, Sterilisation, Prüfungen, biologische Prüfungen, Bestimmung, chemische Rückstände, Ethylenoxid

Deutsche Fassung

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten

Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände

(ISO 10993-7 : 1995)

Biological evaluation of medical devices –
Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
(ISO 10993-7 : 1995)

Evaluation biologique des dispositifs médi-
caux – Partie 7: Résidus de stérilisation à
l'oxyde d'éthylène (ISO 10993-7 : 1995)

Diese Europäische Norm wurde von CEN am 1995-06-23 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist.

Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim Zentralsekretariat oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Zentralsekretariat mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen. CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien und dem Vereinigten Königreich.

CEN

EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
European Committee for Standardization
Comité Européen de Normalisation

Zentralsekretariat: rue de Stassart 36, B-1050 Brüssel

Vorwort

Diese Europäische Norm wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 206 "Bioverträglichkeit von medizinischen und zahnmedizinischen Werkstoffen und Produkten" aus der Arbeit des ISO/TC 194 "Biologische Beurteilung von Medizinprodukten" der International Organization for Standardization (ISO) übernommen.

ISO 10993 besteht unter dem allgemeinen Titel "Biologische Beurteilung von Medizinprodukten" aus folgenden Teilen:

- Teil 1: Anleitung für die Auswahl von Prüfungen
- Teil 2: Tierschutzbestimmungen
- Teil 3: Prüfungen auf Gentoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität
- Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung von Blut mit Fremdoberflächen
- Teil 5: Prüfungen auf Zytotoxizität: in vitro-Methoden
- Teil 6: Prüfung auf lokale Effekte nach Implantationen
- Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände
- Teil 9: Abbau von Materialien in Zusammenhang mit der biologischen Prüfung (Technischer Bericht)
- Teil 10: Prüfungen auf Irritation und Sensibilisierung
- Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität
- Teil 12: Probenpräparation und Referenzmaterialien
- Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Polymer-Abbauprodukten
- Teil 14: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Keramik-Abbauprodukten
- Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten beschichteter und unbeschichteter Metalle und Legierungen
- Teil 16: Allgemeine Richtlinie über die Planung toxikokinetischer Untersuchungen auf Abbauprodukte und auslaugbare Substanzen
- Teil 17: Rückstände von Glutaraldehyd und Formaldehyd in industriell sterilisierten Medizinprodukten

Zukünftige Teile werden sich mit anderen relevanten Aspekten biologischer Prüfung beschäftigen.

Die Anhänge A und B bilden einen integralen Bestandteil dieses Teils der ISO 10993. Die Anhänge C, D, E und F sind lediglich informativ.

Diese Europäische Norm muß den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis zum April 1996, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis zum April 1996 zurückgezogen werden.

Die Norm wurde angenommen, und entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind folgende Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen:

Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien und das Vereinigte Königreich.

Anerkennungsnotiz

Der Text der Internationalen Norm ISO 10993-7 : 1995 wurde von CEN als Europäische Norm ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

ANMERKUNG: Die normativen Verweisungen auf internationale Publikationen sind im Anhang ZA (normativ) aufgeführt.

Inhalt

	Seite		Seite
Einleitung	3	5 Freigabe von Produkten	8
1 Anwendungsbereich	3	5.1 Produktfreigabe ohne Dissipationskurvendaten .	8
2 Normative Verweisungen	3	5.2 Produktfreigabe unter Verwendung von Dissipationskurven	8
3 Begriffe	3	Anhang A (normativ) Auswertung der Gaschromato- gramme	10
4 Anforderungen	4	Anhang B (normativ) Gaschromatographische Bestimmung von EO und ECH	11
4.1 Hintergrund	4	Anhang C (informativ) Einflußfaktoren auf den Restgehalt im Produkt	19
4.2 Einteilung der Produkte in Kategorien	4	Anhang D (informativ) Extraktionsbedingungen zur Bestimmung von Rest-EO	20
4.3 Zulässige Grenzwerte	4	Anhang E (informativ) Begründung für die Festlegungen dieser Norm	20
4.3.1 Medizinprodukte mit Dauerkontakt	4	Anhang F (informativ) Literaturhinweise	29
4.3.2 Medizinprodukte mit Langzeitexposition	4	Anhang ZA (normativ) Normative Verweisungen auf internationale Publikationen mit ihren ent- sprechenden europäischen Publikationen	33
4.3.3 Medizinprodukte mit Kurzzeitexposition	4		
4.3.4 Sonderfälle	5		
4.4 Bestimmung der EO- und ECH-Rückstände	5		
4.4.1 Sicherheitserwägungen	5		
4.4.2 Bestimmung des Rückstandes	5		
4.4.3 Probenahme von Produkten	5		
4.4.4 Verhältnis Probe/Extraktionsflüssigkeit	6		
4.4.5 Extraktionsdauer und Extraktionsbedingungen	6		
4.4.6 Produktextraktion	6		
4.4.7 Analyse und Interpretation der Daten	7		

Einleitung

Anforderungen an ein Qualitätssicherungssystem für Validierung und normale Überwachung bei der Sterilisation von Medizinprodukten mit gasförmigem Ethylenoxid sind in den vom ISO/TC 198 entwickelten Internationalen Normen enthalten. Bestimmte Anforderungen im Zusammenhang mit Medizinprodukten für biologische Prüfungen, die Auswahl der Prüfverfahren und die Zuordnung von Produkten zu Kategorien werden in einer Vielzahl von Internationalen Normen behandelt, die vom ISO/TC 194 entwickelt werden. Die besonderen Anforderungen für Ethylenoxid- und andere Sterilisationsrückstände wurden dem ISO/TC 194 übertragen. Weitere Internationale Normen beschreiben die besonderen Anforderungen für biologische Prüfungen spezifischer Produkte.

Zur Ermittlung der Eignung von Ethylenoxid (EO) für die Sterilisation von Medizinprodukten ist es wichtig, sicherzustellen, daß die Werte des Rest-EO und Rest-ECH (Ethylenchlorhydrin) bei normalem Gebrauch des Produkts ein minimales Risiko für den Patienten bilden. EO hat bekanntlich eine Reihe von biologischen Auswirkungen. Bei der Entwicklung dieser Norm wurden diese Auswirkungen berücksichtigt, zu denen gehören: Reizung, Schädigung von Organen und Mutagenität bei Mensch und Tier, Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit sowie Karzinogenität bei Tieren. In ähnlicher Weise wurden die schädlichen Auswirkungen von ECH und Ethylenglykol (EG) berücksichtigt. In der Praxis ist die Exposition mit EO und ECH für die meisten Produkte beträchtlich geringer als die in diesem Teil von ISO 10993 festgelegten Höchstwerte. Bereits bei der Entwicklung und Konstruktion eines Produktes sollte der Einsatz von alternativen Werkstoffen und Sterilisationsmethoden untersucht werden, um die Exposition mit den Rückständen möglichst gering zu halten. Die in dieser Norm genannten Anforderungen gelten zusammen mit den Anforderungen für biologische Prüfungen an einzelnen Medizinprodukten gemäß ISO 10993-1. Die Anforderungen für biologische Prüfungen bilden zusammen mit den Grenzwerten für Rückstände aus der EO-Sterilisation die Rechtfertigung dafür, daß ein mit EO sterilisiertes Produkt gebrauchssicher ist.

Die Anhänge A und B sind Bestandteil dieses Teils von ISO 10993. Die Anhänge C bis F dienen lediglich der Information.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil der ISO 10993 legt die zulässigen Grenzwerte für Restethylenoxid (Rest-EO) und Rest-Ethylenchlorhydrin (Rest-ECH) in einzelnen mit EO sterilisierten Medizinprodukten, in Verfahren für die Messung von EO und ECH sowie in Verfahren für die Feststellung der Konformität fest, so daß die Produkte freigegeben werden dürfen. Weitere Hintergrundinformationen sowie eine Anleitung sind in den informativen Anhängen enthalten.

EO-sterilisierte Produkte, mit denen Patienten nicht in Berührung kommen (z. B. In-vitro-Diagnostika), fallen nicht unter diese Norm.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden normativen Dokumente enthalten Festlegungen, die durch Verweisung in diesem Text Bestandteil der vorliegenden Internationalen Norm sind. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Internationalen Norm waren die angegebenen Ausgaben gültig. Alle Normen unterliegen der Überarbeitung. Vertragspartner, deren Ver-

einbarungen auf diesem Teil der ISO 10993 basieren, werden gebeten, die Möglichkeit zu prüfen, ob die jeweils neuesten Ausgaben der im folgenden genannten Normen angewendet werden können. Die Mitglieder von IEC und ISO führen Verzeichnisse der gegenwärtig gültigen Internationalen Normen.

ISO 10993-1 : 1992

Biological evaluation of medical devices — Part 1: Guidance on selection of tests

ISO 10993-3 : 1992

Biological evaluation of medical devices — Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

ISO 10993-10 : 1995

Biological evaluation of medical devices — Part 10: Irritation and sensitization tests

3 Begriffe

Für die Zwecke dieses Teils von ISO 10993 gelten die Definitionen aus ISO 10993-1 sowie die folgenden Definitionen:

3.1 Extraktion durch simulierte Anwendung

Extraktion mit dem Zweck, Konformität mit den Anforderungen dieser Norm nachzuweisen, indem die Restgehalte festgestellt werden, die bei normalem Gebrauch eines Produktes aus diesen Produkten an einen Patienten oder Anwender abgegeben werden können; dies geschieht durch ein wäßriges Extraktionsverfahren, das den Gebrauch des Produktes simuliert.

ANMERKUNG 1: Zur Validierung muß das Analyselabor zeigen, daß die Extraktion durch simulierte Anwendung unter Bedingungen durchgeführt wurde, die den schwierigsten im beabsichtigten Gebrauch anzutreffenden Bedingungen entsprechen. Die Simulierung des Produktgebrauchs sollte unter der Annahme erfolgen, daß das Produkt in die schärfste während der Expositionsdauer zu erwartende Kategorie eingestuft wird, und sollte sowohl exponierte(s) Gewebe als auch die während der Exposition herrschende Temperatur berücksichtigen.

3.2 Erschöpfende Extraktion

Extraktion, bis der Gehalt an EO oder ECH in einer weiteren Extraktion weniger als 10 % des bei der ersten Extraktion festgestellten Gehalts beträgt bzw. bis kein analytisch signifikanter Anstieg im festgestellten kumulativen Restgehalt mehr gefunden wird.

ANMERKUNG 2: Da es nicht möglich ist zu zeigen, daß die Rückstände erschöpfend entzogen wurden, gilt für die erschöpfende Extraktion die angegebene Definition.

4 Anforderungen

ANMERKUNG 3: Informationen über die Herleitung der Grenzwerte in diesem Teil von ISO 10993 sowie andere wichtige Hintergrundinformationen und Anleitungen zur Anwendung dieser Norm sind in den informativen Anhängen enthalten.

4.1 Hintergrund

In diesem Abschnitt werden die maximal zulässigen Rückstände an Ethylenoxid (EO) für jedes einzelne mit EO sterilisierte Medizinprodukt festgelegt. Darüber hinaus werden die maximal zulässigen Rückstände an Ethylenchlorhydrin (ECH) festgelegt für den Fall, daß in den mit EO sterilisierten Medizinprodukten ECH gefunden wurde.

Für Ethylenglykol (EG) werden keine Expositionsgrenzwerte angegeben, da eine Risikoabschätzung ergeben hat, daß es unwahrscheinlich ist, daß biologisch signifikante EG-Rückstände verbleiben, wenn die EO-Rückstände überwacht werden, wie in dieser Norm gefordert (E.1).

Die Anforderungen in diesem Teil von ISO 10993 gelten zusätzlich zu den Anforderungen für die biologischen Prüfungen in 10993-1. Bei mit Ethylenoxid sterilisierten Medizinprodukten sollten insbesondere die Teile 3 und 10 von ISO 10993 beachtet werden. Alle anwendbaren Anforderungen von 10993-1 müssen den Restgehalt an Ethylenoxid zum Zeitpunkt der Freigabe jedes einzelnen Medizinprodukts berücksichtigen.

Die Ergebnisse der biologischen Beurteilung des Produkts können strengere Grenzwerte als die in 4.3 festgelegten bedingen, die für den Schutz gegen systemische Wirkungen ausgelegt sind. Zum Beispiel müssen bei allen, aber insbesondere bei kleinen, Produkten auch Irritationseffekte berücksichtigt werden (E.2).

4.2 Einteilung der Produkte in Kategorien

Bei der Festlegung der maximalen Tagesdosis von EO und ECH, die ein Medizinprodukt an Patienten abgeben darf, müssen die Produkte nach der Dauer des Kontaktes eingeteilt werden.

Die Produkte sind in eine der drei Expositionskategorien nach ISO 10993-1, Abschnitt 5.2, einzuordnen:

- a) Kurzzeitexposition: Produkte, deren einmaliger oder mehrfacher Gebrauch oder Kontakt voraussichtlich unter 24 h liegt;
- b) Langzeitexposition: Produkte, deren einmaliger, mehrfacher oder langfristiger Gebrauch oder Kontakt voraussichtlich über 24 h liegt, aber 30 Tage nicht überschreitet;
- c) Dauerkontakt: Produkte, deren einmaliger, mehrfacher oder langfristiger Gebrauch oder Kontakt 30 Tage überschreitet.

ANMERKUNG 4: Läßt sich ein Werkstoff oder Produkt mehr als einer Kategorie zuordnen, so sollten die strengeren Anforderungen an die Prüfung gelten. Bei mehrfacher Exposition sollte die Entscheidung über die Zuordnung dem möglichen Kumulativeffekt Rechnung tragen unter Berücksichtigung des Zeitraumes, innerhalb dessen die Expositionen erfolgen.

ANMERKUNG 5: "Mehrfacher Gebrauch" im Sinne dieses Teils von ISO 10993 ist definiert als wiederholter Gebrauch desselben Produktes.

4.3 Zulässige Grenzwerte

Für jedes Medizinprodukt dürfen die maximal zulässigen Dosen von EO und ECH, die dieses Produkt an Patienten abgibt, die nachstehend angegebenen Werte für die Expositionskategorie, in die es entsprechend 4.2 eingeordnet wurde, nicht überschreiten.

ANMERKUNG 6: Die Grenzwerte für Medizinprodukte mit Dauerkontakt und Langzeitexposition werden als maximale durchschnittliche Tagesdosis angegeben. Diese Grenzwerte sind so angelegt, daß sie zusätzliche Beanspruchungen für die ersten 24 Stunden der Expositionsdauer und bei Produkten mit Dauerkontakt für die ersten 30 Tage berücksichtigen. Diese Beanspruchungen setzen den Mengen an EO und ECH, die während dieser frühen Zeiträume an den Patienten abgegeben werden dürfen, Grenzen. Das verwendete Verfahren zur Festlegung der zulässigen Grenzwerte wird in E.2 beschrieben.

4.3.1 Medizinprodukte mit Dauerkontakt

Die an den Patienten abgegebene durchschnittliche Tagesdosis EO darf 0,1 mg/Tag nicht überschreiten. Außerdem darf die maximale EO-Dosis nicht überschreiten: 20 mg in den ersten 24 Stunden, 60 mg in den ersten 30 Tagen und 2,5 Gramm auf Lebenszeit.

Die an den Patienten abgegebene durchschnittliche Tagesdosis ECH darf 2 mg/Tag nicht überschreiten. Außerdem darf die maximale ECH-Dosis nicht überschreiten: 12 mg in den ersten 24 Stunden, 60 mg in den ersten 30 Tagen und 50 Gramm auf Lebenszeit.

4.3.2 Medizinprodukte mit Langzeitexposition

Die an den Patienten abgegebene durchschnittliche Tagesdosis EO darf 2 mg/Tag nicht überschreiten. Außerdem darf die maximale EO-Dosis nicht überschreiten: 20 mg in den ersten 24 Stunden und 60 mg in den ersten 30 Tagen.

Die an den Patienten abgegebene durchschnittliche Tagesdosis ECH darf 2 mg/Tag nicht überschreiten. Außerdem darf die maximale ECH-Dosis nicht überschreiten: 12 mg in den ersten 24 Stunden und 60 mg in den ersten 30 Tagen.

4.3.3 Medizinprodukte mit Kurzzeitexposition

Die an den Patienten abgegebene durchschnittliche Tagesdosis EO darf 20 mg nicht überschreiten.

Die an den Patienten abgegebene durchschnittliche Tagesdosis ECH darf 12 mg nicht überschreiten.

ANMERKUNG 7: Der gleichzeitige Gebrauch von mehr als einem Produkt oder der Gebrauch von Produkten bei der Behandlung von Neugeborenen führt möglicherweise zu zusätzlichen Expositionen, wie im Anhang E.2.1.1 beschrieben.

4.3.4 Sonderfälle

Das Rest-EO in Intraokularlinsen darf 0,5 µg EO pro Linse und Tag und 1,25 µg pro Linse nicht überschreiten.

Bei Blutoxygenatoren und Blutseparatoren darf die an den Patienten abgegebene durchschnittliche Tagesdosis EO 60 mg nicht überschreiten.

Bei extrakorporalen Dialysegeräten gelten die oben für die Kategorien Langzeitexposition und Kurzzeitexposition festgelegten Grenzwerte für EO und ECH, die zulässige Lebenszeitdosis EO darf jedoch überschritten werden.

ANMERKUNG 8: Eine Begründung für die Festlegung der EO-Grenzwerte für bestimmte Produkte, die von den allgemeinen Anforderungen abweichen, wird in E.2.1.3 gegeben.

4.4 Bestimmung der EO- und ECH-Rückstände

Das Verfahren zur Ermittlung der Konformität mit 4.3 besteht darin, Rückstände aus Proben zu extrahieren, die Menge des Rückstandes zu bestimmen und die Daten zu analysieren und zu interpretieren.

4.4.1 Sicherheitserwägungen

GEFAHRENHINWEIS:

Labortechniker und alle anderen, die Proben entnehmen, sollten alle Arbeiten unter Verwendung der für diese Methoden erforderlichen Chemikalien und Lösungsmittel im Abzug und mit geeigneter Schutzkleidung durchführen und sollten vor einem solchen Gebrauch die entsprechenden Sicherheitshinweise zu diesen Chemikalien beachten.

4.4.1.1 Ethylenoxid

Ethylenoxid ist ein leicht entzündliches Gas, hautreizend und sehr reaktiv. Es ist unter vielen Bedingungen mutagen, hat fetotoxische und teratogene Eigenschaften, kann die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen und Schäden an vielen Körperorgansystemen hervorrufen. Bei Krebsstudien an Tieren erzeugte Inhalation von EO mehrere Arten neoplastischer Veränderungen, darunter Leukämie, Gehirntumoren und Brusttumoren, während orale Aufnahme oder subkutane Verabreichung Tumoren nur am Ort der Exposition erzeugte. In einer Arbeit wird über erhöhte Krebsrate und Mortalität bei EO-exponiertem Personal berichtet. Dies wurde jedoch durch die Ergebnisse mehrerer neuerer Studien an Personal nicht bestätigt.

4.4.1.2 Ethylenchlorhydrin

Ethylenchlorhydrin ist eine leicht entzündliche Flüssigkeit, hautreizend und akut toxisch, die in toxischen Mengen leicht durch die Haut aufgenommen wird. Es hat ein geringes mutagenes Potential, ein gewisses Potential zu fetotoxischen und teratogenen Veränderungen und kann mehrere Organe schädigen, darunter Lunge, Nieren, das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System. Im Tierversuch wurde Krebs von ECH nicht hervorgerufen.

4.4.2 Bestimmung des Rückstandes

Zur Bestimmung der an den Patienten abgegebenen EO-Menge und erforderlichenfalls der ECH-Menge müssen validierte Methoden der Extraktion und Messung verwendet werden.

ANMERKUNG 9: Wenn aufgrund der Analyseergebnisse nach den Methoden in B.5.2 und B.5.7 kein ECH festgestellt wird, ist eine weitere Überwachung des ECH nicht erforderlich.

Validierte Methoden, die diese Anforderungen erfüllen, werden im Anhang B beschrieben. Es darf jedoch auch jede andere zur Analyse geeignete Methode benutzt werden, soweit sie durch den Nachweis, daß das System die Anforderungen in Anhang A erfüllt, validiert und gegen die Schiedsmethoden in Anhang B beurteilt wurde.

Leitlinie bei der Auswahl geeigneter Extraktionsmethoden (4.4.6) zur quantitativen Bestimmung von EO und erforderlichenfalls ECH ist die Beurteilung der an den Patienten abgegebenen Dosis mit dem Ziel, die Übereinstimmung mit den Anforderungen in 4.3 zu zeigen.

Ist nachgewiesen, daß die Rückstände die Anforderungen für Produkte erfüllen, die mittels erschöpfender Extraktion geprüft wurden, so braucht das Produkt nicht mehr zusätzlich durch die Extraktion mittels simulierter Anwendung geprüft werden, sofern alle zutreffenden Grenzwerte in 4.3 eingehalten sind. Bei Anwendung der erschöpfenden Extraktion müssen die für die ersten 24 Stunden und für die ersten 30 Tage in den Abschnitten von 4.3 angegebenen Grenzwerte besonders beachtet werden.

Für diese EO-Sterilisationsrückstände ist eine Vielzahl von analytischen Methoden beschrieben und in Literaturübersichten dargelegt worden (siehe die Literaturhinweise in Anhang F). Methoden, die von Fachleuten in gut ausgerüsteten Laboratorien in Laborvergleichs-(Ring-)Versuchen verglichen und beurteilt wurden, werden im normativen Anhang B beschrieben. Die erhebliche Unterschiedlichkeit der Werkstoffe und Verfahren bei der Konstruktion steriler Medizinprodukte könnte jedoch weiterhin Probleme hervorrufen, wenn EO- und ECH-Rückstände nach den Methoden im Anhang B bestimmt werden.

Deshalb darf jede Methode benutzt werden, die sich für die Analyse als geeignet erwiesen hat (d. h. für die Genauigkeit, Präzision, Linearität, Empfindlichkeit und Selektivität nachgewiesen wurde), soweit sie validiert worden ist. Der Anhang A enthält allgemeine Validierungsanforderungen, und die Methoden nach Anhang B können als Schiedsmethoden benutzt werden, gegen die alternative Methoden bewertet werden.

4.4.3 Probenahme von Produkten

4.4.3.1 Repräsentative Proben

Proben für die Rückstandsanalyse sind in einer Weise auszuwählen, daß sie wirklich repräsentativ für das Produkt sind. Bei der Probenahme ist eine große Anzahl von Faktoren zu berücksichtigen, wie sie im Anhang C beschrieben sind. Da viele dieser Faktoren nicht nur den Anfangsgehalt der Rückstände in Produktbestandteilen, sondern auch die Dissipationsrate des Rückstands beeinflussen, müssen sie auch berücksichtigt werden, wenn einer Sterilisatorbeladung Proben entnommen und zur Analyse an das Labor gesandt werden. Die Entnahme von Produktproben aus der Sterilisatorbeladung wird kurz nach Beendigung des Sterilisationsdurchgangs durchgeführt, und der Versand an ein vom Ort der Sterilisation weit entferntes Labor oder die Lagerung im Labor zur späteren Analyse können Korrelationen von Rückstandsgehalten in den Proben mit denen der restlichen Sterilisatorbeladung beeinträchtigen. Können darüber hinaus Proben nicht aus der Sterilisatorbeladung entnommen werden oder kann ihre Handhabung nicht in einer Weise erfolgen, daß die Auswirkungen auf die Produktbelüftung vernachlässigbar gering sind, so muß der Zusammenhang zwischen der Belüftung der Proben und der Belüftung der Sterilisatorbeladung in verschiedenen Jahreszeiten experimentell bestimmt werden.

4.4.3.2 Handhabung von Proben

Es ist dafür zu sorgen, daß der Einfluß der Laborbedingungen auf die Belüftungsrate der aus einer Sterilisatorbeladung entnommenen Proben möglichst gering gehalten oder aber überwacht wird (siehe auch G.1.5). Außerdem

muß die Sicherheit des Laborpersonals gewährleistet sein. Die Proben sollten bis zum Tag der Analyse bei der Sterilisatorbeladung verbleiben. Die Zeitspanne zwischen einer Entnahme von Proben aus einem Bereich überwachter Belüftungsbedingungen und dem Beginn der Extraktion sollte möglichst gering gehalten werden. Verzögert sich die Analyse, so sind die Proben zu verschließen sowie im gefrorenen Zustand zu versenden und aufzubewahren. Die Proben werden in Trockeneis und per Expreßbeförderung, über Nacht versandt. Während der gesamten Versanddauer und bis zum Öffnen der Verpackung im Labor muß sich Trockeneis im Versandbehälter befinden. Alternativ können Proben im gewünschten Belüftungsintervall auch direkt der Sterilisatorbeladung entnommen und unmittelbar in eine geeignete Extraktionslösung oder in einen Head-space-Kolben gegeben werden, welche dann verschlossen und zur Analyse an das Labor versandt werden.

Zur Analyse sollten die Proben in einen Abzug gegeben und aus der Verpackung entnommen werden. Die Vorbereitung der Proben erfolgt nach gegebenenfalls vorhandenen Vorgebrauchsanweisungen in der Produktbeschreibung. Die Extraktion sollte so bald wie möglich beginnen, nachdem die Proben aus der Verpackung entnommen wurden bzw. ihre Vorbereitung erfolgt ist.

4.4.3.3 Blindprobe

Um zu gewährleisten, daß im Material der Probe nicht weitere Substanzen vorliegen, die die gleiche Retentionszeit haben wie die zu bestimmenden Rückstände, wird eine "Blindprobe" auf das mögliche Vorhandensein solcher störenden Substanzen geprüft, indem eine nicht sterilisierte Probe einer identischen Prozedur unterzogen wird, wie sie an den EO-sterilisierten Proben erfolgt. Werden aus einer solchen "Blindprobe" Stoffe extrahiert, die in der gaschromatographischen Analyse ähnliche oder einander überlagernde Retentionszeiten aufweisen, so sind die Chromatographiebedingungen so zu ändern, daß der Störpeak vom Substanzpeak getrennt wird, oder es wird ein alternatives Analyseverfahren eingesetzt.

4.4.4 Verhältnis Probe/Extraktionsflüssigkeit

Das Flüssigkeitsvolumen zur Extraktion von Rückständen aus Medizinprodukten oder aus repräsentativen Teilen daraus muß ausreichend groß sein, um eine möglichst große Extraktionswirkung zu erzielen, ohne daß dabei die Nachweisempfindlichkeit beeinträchtigt wird. Die Art und Größe der Produktprobe bestimmt somit das optimale Flüssigkeitsvolumen für die Extraktion. Das Verhältnis Probe/Extraktionsflüssigkeit für verschiedene Medizinprodukte bewegt sich üblicherweise im Bereich von 1 : 2 bis 1 : 10 (z. B. 1 g auf 2 ml bis zu 1 g auf 10 ml). Medizinprodukte, die aus stark absorbierenden Materialien bestehen, oder Produkte, aus denen Rückstände mittels Befüllung herausgelöst werden, erfordern unter Umständen Verhältniszahlen, die das erhöhte Flüssigkeitsvolumen widerspiegeln. Das Verhältnis Probe/Extraktionsflüssigkeit darf unter keinen Umständen die Nachweisempfindlichkeit beeinträchtigen.

4.4.5 Extraktionsdauer und Extraktionsbedingungen

Zweck der Extraktion ist es, die Rückstandsmenge zu ermitteln, die ein Medizinprodukt beim tatsächlichen Gebrauch unter den ungünstigsten Bedingungen an einen Patienten abgeben könnte, und zwar bei Kurzzeitexposition pro Tag, bei Langzeitexposition pro Tag bzw. pro Monat und bei Dauerkontakt pro Tag, pro Monat und auf Lebenszeit. Nach den Angaben im Anhang E kann dabei die erschöpfende Extraktion, wie nachstehend ausgeführt, eine nützliche Alternative bei Medizinprodukten mit Dauerkontakt darstellen, vorausgesetzt, die Grenzwerte für die kürzeren Expositionsdauern werden eingehalten.

4.4.6 Produktextraktion

Zur Bestimmung der EO-Sterilisationsrückstände in Medizinprodukten werden zwei grundlegende Extraktionsmethoden verwendet: die Extraktion durch simulierte Anwendung als Referenzmethode und die erschöpfende Extraktion, die eine zulässige Alternative in bestimmten Situationen darstellt. Die Wahl der Extraktionsmethode muß je nach dem beabsichtigten Gebrauch des Produkts erfolgen. Beispiele für vorgeschlagene Extraktionsmethoden werden im Anhang D gegeben.

Die gewählte Extraktionsmethode muß den beabsichtigten Gebrauch des Medizinproduktes unter den für den Patienten schwierigsten zu erwartenden Bedingungen widerspiegeln und nicht nur eine schnell durchzuführende Analyseart darstellen oder möglichst niedrige Rückstandskonzentrationen liefern.

Extraktionstemperatur und -dauer sind entsprechend der Art der Exposition des Patienten und der Dauer der Exposition des Patienten gegenüber dem Medizinprodukt entsprechend 4.2 und 4.3 festzulegen.

4.4.6.1 Extraktion durch simulierte Anwendung (Referenzmethode)

4.4.6.1.1 Die Extraktion durch simulierte Anwendung im wäßrigen Medium ist die Referenzmethode insoweit, als sie die einzige Methode ist, deren Ergebnisse direkt mit den in 4.3 angegebenen Grenzwerten vergleichbar sind. Diese Grenzwerte werden in Form der an den Patienten abgegebenen Dosis EO und ECH angegeben.

Da die an den Patienten oder Anwender im Verlaufe des Routinegebrauchs eines Medizinproduktes abgegebenen Rückstände beurteilt werden müssen, werden Extraktionsverfahren benötigt, die den Produktgebrauch simulieren. Die Extraktion durch simulierte Anwendung muß unter Bedingungen erfolgen, die beim vorgesehenen Gebrauch die schwierigsten zu erwartenden Bedingungen ergeben.

So können z. B. viele Medizinprodukte, die mit Blut in Berührung kommen oder für den parenteralen Gebrauch bestimmt sind, mit Wasser oder anderen wäßrigen Flüssigkeiten extrahiert werden, indem die Blut- bzw. Flüssigkeitswege mit dem Medium gefüllt oder gespült werden (je nach Eignung). Die Proben müssen für eine Zeitdauer, die der maximalen Dauer eines Einzelgebrauchs entspricht oder darüber hinausgeht (bzw. die eine vollständige Extraktion gewährleistet), und bei Temperaturen extrahiert werden, die den ungünstigsten in der Praxis anzutreffenden Bedingungen entsprechen. Alternativ kann eine Reihe von Extraktionslösungen (es werden mindestens drei vorgeschlagen) hergestellt werden, die wesentlich kürzere Zeitabschnitte repräsentieren und deren Extraktionsraten zur Berechnung der Auswirkungen einer längeren Exposition oder täglich wiederholten Expositionen herangezogen werden können.

Zur Bestimmung der Dosis EO und erforderlichenfalls der Dosis ECH, die im Laufe des normalen Produktgebrauchs an den Patienten oder Anwender abgegeben wird, dienen Verfahren der Extraktion durch simulierte Anwendung im wäßrigen Medium. Um zu zeigen, wie hoch die tatsächliche Exposition des Patienten ist, muß ein Verfahren der Extraktion durch simulierte Anwendung validiert werden.

ANMERKUNG 10: Die Mengen an EO (bzw. ECH), die durch Simulation des normalen Produktgebrauchs extrahiert werden, entsprechen nicht notwendigerweise der Gesamtmenge an Rückständen im Produkt.

Als Medien zur Extraktion von Rest-EO und Rest-ECH im simulierten Produktgebrauch dienen üblicherweise Wasser oder andere wäßrige Systeme (Kroes et al., 1985). Diese wäßrigen Lösungen dienen dabei zum Herauslösen der EO-Rückstände aus der Probe und nicht dazu, die Probe

selbst aufzulösen. Ist beabsichtigt, den Produktgebrauch durch Auffüllen des Produktes mit Flüssigkeit zu simulieren, so sollte das Produkt derart gefüllt werden, daß Luft-einschlüsse unterbleiben. Wird die Untersuchung nicht unverzüglich durchgeführt, so sollte die Extraktionslösung von der Probe dekantiert und in einem innen mit Polytetrafluorethylen (PTFE) beschichteten und mit einem Septum verschlossenen Glaskolben aufbewahrt werden. Der Dampfraum (Headspace) muß in dem Glaskolben über einer Standardlösung oder einer Extraktionslösung weniger als 10% des Gesamtvolumens betragen. Die Extraktionslösung kann mehrere Tage in einem Kühlschrank aufbewahrt werden (siehe Anhang E), bei der Extraktion in Wasser ist jedoch Vorsicht geboten, da EO bei der Aufbewahrung der Extraktionslösung in Ethylenglykol (EG) oder Ethylenchlorhydrin (ECH) (oder beides) übergehen kann (Chesler *et al.*, 1985). Es obliegt dem Labortechniker, zu beurteilen, inwieweit während der Aufbewahrung im Labor eine Umwandlung erfolgt ist.

4.4.6.1.2 Die erschöpfende Extraktion ist eine zulässige Alternative und kann nützliche Informationen liefern. Man erhält Ergebnisse, die eine Dosis größer oder gleich derjenigen anzeigen, die unter Umständen an einen Patienten abgegeben werden kann. Da es bei einer derartigen Extraktion nicht möglich ist, die Dosis als Funktion der Zeit zu messen, ist nicht gewährleistet, daß der Patient nicht bereits am ersten Tag oder im Laufe des ersten Monats der Expositionsdauer den Großteil des gesamten Rückstands erhält. Werden jedoch die in 4.3 aufgeführten Grenzwerte eingehalten und ist nachgewiesen, daß die Rückstände von Produkten, die mittels erschöpfender Extraktion geprüft wurden, den Anforderungen genügen, so brauchen sie nicht mehr zusätzlich mittels Extraktion durch simulierte Anwendung unter den schwierigsten Bedingungen geprüft werden. Arbeitet man mit erschöpfender Extraktion, so sind die für die ersten 24 Stunden und für die ersten 30 Tage in den Abschnitten von 4.3 angegebenen Grenzwerte besonders zu beachten.

4.4.6.2 Erschöpfende Extraktion (zulässige Alternativmethode)

4.4.6.2.1 Die Methoden zur erschöpfenden Extraktion haben zum Ziel, den gesamten Rückstandsgehalt eines Medizinproduktes zu extrahieren. Zu den Extraktionsverfahren, die zur EO-Bestimmung verwendet werden, gehören: die thermische Extraktion mit anschließender Analyse des Headpace-Gases sowie Verfahren der Lösungsmittelextraktion in Verbindung mit entweder der Analyse des Headspace-Gases der Extraktionslösung, der gaschromatographischen Analyse der Extraktionslösung oder der Herstellung des Bromhydrinderivats des EO, das dann mit einem empfindlicheren Gaschromatographen bestimmt wird.

a) **Restethylenoxid:** Zur erschöpfenden Extraktion von Rest-EO kann eine Vielzahl von flüssigen Extraktionsmitteln eingesetzt werden. Ein Beispiel für ein Verfahren, das ohne Extraktionsflüssigkeit arbeitet, ist die in B.5.3 beschriebene thermische Desorption mit anschließender Analyse des Headspace-Gases. Wird entsprechend der Beschreibung verfahren, so gelten die Headspace-Methoden als erschöpfend, da sie so beschaffen sind, daß das Rest-EO vollständig aus der Probe extrahiert wird. Jedoch sind Headspace-Methoden für die Prüfung intakter größerer oder auch komplexerer Produkte unter Umständen nicht geeignet bzw. werden nicht bevorzugt hierfür eingesetzt. Bei der Durchführung von Headspace-Methoden zur Beurteilung des Rückstandsgehalts in Polymeren wie Polymethylmethacrylat ist besonders darauf zu achten, daß das EO vollständig extrahiert wird.

Bei Lösungsmittelextraktionsverfahren hängt die Auswahl einer geeigneten Extraktionsflüssigkeit von der Zusammensetzung des Werkstoffs ab, aus dem das Produkt und seine Bestandteile hergestellt sind. Vereinfacht wird die vollständige EO-Extraktion aus der Probe durch die Verwendung von Flüssigkeiten, in denen sich die Probe löst, so daß solche Flüssigkeiten bei der erschöpfenden Extraktion allgemein bevorzugt werden, vorausgesetzt jedoch, daß dabei nicht auch strömende Substanzen mit in Lösung gehen. Lösungsmittelextraktionsverfahren, die in Verbindung mit der Headspace-Gasanalyse eingesetzt werden, werden im Anhang B.5.4 beschrieben und können dazu dienen, das EO von gleichzeitig aus der Probe extrahierten störenden Substanzen zu trennen. Die im Anhang B.3.2 beschriebenen Extraktionsflüssigkeiten wurden in Ringversuchen bewertet (Marlowe, 1983; Marlowe *et al.*, 1986a; Marlowe *et al.*, 1986b). Die Wirksamkeit anderer Extraktionsflüssigkeiten ist gegen eines oder mehrere der in diesem Teil von ISO 10933 beschriebenen Verfahren zu bewerten, um ihre Eignung in Verfahren der erschöpfenden Extraktion zu belegen.

Soll bei einem bestimmten Material erstmals eine Analyse durch erschöpfende Extraktion durchgeführt werden, so müssen bei sorgfältiger Analyse zur Validierung der quantitativen Extraktion mehrere verschiedene Verfahren eingesetzt werden. Bei Produkten, die relativ geringe Mengen an Rest-EO enthalten, können die üblicherweise eingesetzten Verfahren auch bei relativ langer Extraktionsdauer unter Umständen nicht geeignet sein, diese geringen Mengen zu extrahieren.

b) **Restethylenchlorhydrin:** Zur Extraktion von Rest-ECH aus Medizinprodukten dient üblicherweise Wasser.

4.4.6.2.2 Kleine Produkte sind in ein Probengläschen zu geben und der Extraktion im ganzen zu unterziehen, während bei größeren Produkten repräsentative Teilstücke der Werkstoffbestandteile ausgewählt werden dürfen, wenn die EO-Rückstände in einem Bestandteil des Produkts bestimmt werden müssen. Im letztgenannten Fall ist Vorsicht geboten. Es kann unter Umständen notwendig sein, mehrere repräsentative Teilstücke des Produkts auszuwählen, um auch aus kleinen Proben größerer Medizinprodukte zuverlässige Daten zu erhalten.

Diese repräsentativen Teilstücke dürfen auf zwei verschiedene Arten ausgewählt werden. Sind mehrere unterschiedliche Werkstoffe benutzt worden, so sollte der Anteil jedes Bestandteils an der Gesamtmasse der Probe dem Verhältnis zwischen diesem Bestandteil und der Gesamtmasse des zu prüfenden Medizinprodukts entsprechen. Die zweite Möglichkeit ist die Auswahl eines Bestandteils für die Prüfungen und die anschließende Beurteilung, daß er den ungünstigsten Fall hinsichtlich des Rückstandsgehaltes darstellt. Das gewählte Verfahren muß validiert werden.

4.4.7 Analyse und Interpretation der Daten

4.4.7.1 Berechnung der extrahierten Rückstandsmengen (AE)

Die in den Extraktionslösungen bestimmten Rückstandskonzentrationen werden in Rückstandsmengen in Milligramm wie folgt umgerechnet:

$$AE \text{ (mg)} = \sum_{0}^n ER \text{ (mg/ml)} \cdot EV \text{ (ml)}$$

Durch simulierte Anwendung extrahierte Rückstände können wie folgt berechnet werden:

$$AR (mg) = \frac{ER (mg/ml) \cdot m (g)}{\rho (g/ml)}$$

Durch erschöpfende Extraktion isolierte Rückstände können wie folgt berechnet werden:

$$AE (mg) = \frac{R_s (mg) \cdot m_D (g)}{m_s (g)}$$

Dabei sind:

- AE der Rückstand in der Extraktionslösung;
- n die Anzahl der Extraktionen;
- ER das EO in mg/ml Extraktionslösung, entnommen aus der Standardkurve;
- EV das Volumen der Extraktionslösung;
- AR die Masse des isolierten Rückstands;
- m die Masse der Extraktionslösung;
- ρ die Dichte des Wassers;
- R_s der aus der Probe extrahierte Rückstand;
- m_D die Masse des gesamten Medizinproduktes;
- m_s die Masse der Probe.

4.4.7.2 Berechnung der durchschnittlich abgegebenen Dosis (ADD) für den Vergleich mit den zulässigen Grenzwerten in 4.2

Für Produkte mit Dauerkontakt:

$$ADD (mg/Tag) = \frac{AE (mg)}{25\,000 \text{ (Tage auf Lebenszeit)}}$$

- Produkte mit Dauerkontakt müssen auch die nachstehend berechneten Grenzwerte für Langzeitexposition und Kurzzeitexposition einhalten.

Für Produkte mit Langzeitexposition:

$$ADD (mg/Tag) = \frac{AE (mg)}{30 \text{ (Tage je Monat)}}$$

- Produkte mit Langzeitexposition müssen auch die nachstehend berechneten Grenzwerte für Kurzzeitexpositionen einhalten.

Für Produkte mit Kurzzeitexposition:

$$ADD (mg) = AE (mg)$$

Dabei sind:

- ADD die durchschnittlich abgegebene Dosis;
- AE wie oben definiert

5 Freigabe von Produkten

Produktkonformität mit diesem Teil von ISO 10993 ist gegeben, wenn ein Produkt die Anforderungen bezüglich EO, und gegebenenfalls ECH, erfüllt. Liegen ausreichende Versuchsergebnisse zur Diffusionskinetik der Rückstände vor, so lassen sich Produkte zum Zweck der Qualitätssicherung der Prüfung aufgrund einer Ähnlichkeit des Materials, des Herstellungsverfahrens und des Gebrauchs unter Umständen zu Gruppen zusammenfassen (siehe Anhang C).

Zur Chargenfreigabe von sterilisierten Produkten ist eine der beiden nachstehenden Methoden bei 5.1 und 5.2 anzuwenden.

5.1 Produktfreigabe ohne Dissipationskurvendaten

Wenn für ein Produkt keine Dissipationskurvendaten zur Verfügung stehen, darf das Produkt freigegeben werden, wenn die Produktkonformität mit diesem Teil von ISO 10993 gegeben ist und die Daten aus Prüfungen entsprechend den im Anhang B angegebenen Verfahren erhalten wurden und die in 4.3 dargelegten Anforderungen bezüglich EO und gegebenenfalls ECH erfüllen.

5.2 Produktfreigabe unter Verwendung von Dissipationskurven

Anhand von Dissipationskurven wird die nach der Sterilisation verstrichene Zeitdauer bestimmt, innerhalb deren Produkte bzw. Produktfamilien die Rückstandsgrenzwerte gemäß 4.3, insbesondere für EO, erreichen. Die Freigabe erfolgt auf der Grundlage von zuvor festgelegten Zeiten nach der Sterilisation und Bedingungen, die mittels experimentell bestimmter Dissipationskurven so definiert wurden, daß die in 4.3 angegebenen EO-Rückstandsgrenzwerte für das Produkt gewährleistet sind. Die im Anhang C aufgeführten Faktoren, die die Produktbelüftung beeinflussen, sind zu berücksichtigen, indem aus verschiedenen Jahreszeiten stammende Sterilisierungsdaten aus Belüftung oder Quarantänelagerung zusammengeführt werden, wenn die Belüftungstemperaturen schwanken. Auch die Anwesenheit weiterer EO-sterilisierter Medizinprodukte in unmittelbarer Nachbarschaft ist bei der Gewinnung experimenteller Daten zur Erstellung von Dissipationskurven zu berücksichtigen.

Die Freigabe von Produkten, die unter kontrollierten Bedingungen nach ISO 11135 oder EN 550 ([1] und [2]) hergestellt und sterilisiert wurden, darf erfolgen, wenn Daten aus mindestens drei Sterilisationschargen, die zu verschiedenen Zeiten sterilisiert wurden, zusammengeführt werden. Die Abgabe von EO aus den meisten Werkstoffen folgt einer Kinetik 1. Ordnung, d. h. $\ln [EO] - \text{Zeitdauer}$ nach der Sterilisation. Trägt man den natürlichen Logarithmus der experimentell ermittelten EO-Konzentration gegen die Zeitdauer nach der Sterilisation auf, so erhält man eine Gerade. Die Zeitdauer nach der Sterilisation, bei der die mittlere Regressionsgerade den maximal zulässigen Rückstandswert schneidet, bildet die Grundlage für die Freigabe. Diese Vorgehensweise kann für Produkte, die nicht in ausreichender Anzahl sterilisiert werden (Anzahl der Sterilisationsläufe), so daß das nachstehend beschriebene Verfahren nicht angewendet werden kann, oder während der Sammlung der beschriebenen Dissipationskurvendaten dienen.

Eine Regressionsanalyse der zu ausreichend vielen Zeitpunkten gesammelten Daten von wenigstens drei Sterilisationschargen des gleichen Produkts zur Ermittlung der Form der Dissipationskurve ermöglicht die Freigabe des Produkts bei einem berechneten oberen 95 %-Vorhersagewert (PL) für den zulässigen Rückstandsgrenzwert des Produkts. Die Konzentrations-Zeit-Diagramme für aus unterschiedlichen Werkstoffen zusammengesetzte Medizinprodukte stimmen unter Umständen nicht über den gesamten Bereich mit diesem einfachen Muster überein und erfordern möglicherweise eine andere Vorgehensweise.

Formeln für die Berechnung des Vorhersagewertes (PL):

$$x_0 = \frac{y_0 - a}{b}$$

$$PL = x_0 + t_\alpha \cdot \sqrt{\left(\frac{(s_a)^2}{b^2} \cdot \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(y_0 - y_\mu)^2}{b^2 \cdot \sum (x_i - x_\mu)^2} \right] \right)}$$

Dabei sind:

- x_0 der berechnete Durchschnittswert der Freigabezeit entsprechend dem EO-Grenzwert;
- y_0 der Logarithmus des EO-Grenzwertes;
- a der Achsabschnitt der Regressionsgeraden;
- b die Steigung der Regressionsgeraden;

PL	der Vorhersagewert für einen einzelnen Vertreter des Produkts;
t_α	der Student- t -Wert bei der Signifikanz α mit $n - 2$ Freiheitsgraden;
$(s_\alpha)^2$	die Restvarianz der Regressionsgeraden;
y_μ	der Durchschnitt der log EO-Werte;
n	die Anzahl der Werte;
x_i	die Zahl nach der Sterilisation des einzelnen Vertreters, an dem Messungen ausgeführt wurden;
x_μ	der Durchschnitt der Zeiten nach der Sterilisation;
$\sum (x_i - x_\mu)^2$	die Quadratsumme für x (Zeit).

Alle Daten, die in Übereinstimmung mit diesem Teil von ISO 10993 zur Freigabe von Medizinprodukten bestimmt werden, müssen aus Experimenten und Datenanalysen stammen, die nach gültigen Standardauswertungsverfahren durchgeführt wurden.

Werden die in Anhang C aufgeführten Parameter des Sterilisationsverfahrens geändert, so muß ein Audit des Produkt-rückstands erfolgen. Ergibt sich bei diesem Audit ein Ansteigen des Restgehalts an EO, so müssen neue Dissipationskurven für den Rückstandsgehalt ermittelt werden, um die Produktkonformität sicherzustellen. Ergibt sich bei diesem Audit eine Abnahme des Restgehalts an EO, so sollte die Erstellung neuer Dissipationskurven in Betracht gezogen werden.